

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**

(11)Publication number : 02-286627

(43)Date of publication of application : 26.11.1990

(51)Int.Cl.

A61K 45/06  
A61K 9/08  
A61K 31/19  
A61K 31/195  
A61K 31/38  
A61K 31/405  
A61K 31/70  
A61K 37/02  
A61K 47/10  
A61K 47/18

(21)Application number : 02-078584

(71)Applicant : SYNTEX USA INC

(22)Date of filing : 27.03.1990

(72)Inventor : FU CHERNG-CHYI ROGER  
LIDGATE DEBORAH M

(30)Priority

Priority number : 89 329451 Priority date : 28.03.1989 Priority country : US

**(54) PRESERVATIVE SYSTEM FOR OPHTHALMIC FORMULATION**

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an ophthalmic formulation which comprises a carboxyl group-having NSAID, and antibiotic, a quaternary ammonium preservative and a specific surfactant and which is physically and functionally stable without using an organic mercury compound preservative during a shortest reasonable storage period.

CONSTITUTION: This ophthalmic formulation comprises (A) a COOH group- containing non-steroidal anti-inflammatory drug(NSAID) in an effective amount for ophthalmic treatment between 0.001% and 10.0% wt/vol, e.g. ketorolac, indomethacin, diclofenac, (B) an ophthalmologically acceptable antibiotic in an effective amount for ophthalmic treatment between 0.001% and 10.0% wt/vol, especially tobramycin, (C) a quaternary ammonium preservative in an amount between 0.001% and 1.0% wt/vol, especially benzalkonium chloride, (D) a nonionic polyoxyethylated octylphenol surfactant in a stabilizing amount between 0.001% and 1.0% wt/vol and (E) an aqueous vehicle q.s. to 100%. The ophthalmic formulation is useful for treating glaucoma, cystoid macular edema, uveitis, diabetic retinopathy and conjunctivitis, or any trauma caused by eye surgery or eye injury.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## ⑫ 公開特許公報(A)

平2-286627

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)11月26日

A 61 K 45/06  
9/08  
31/19

V

8829-4C  
7624-4C  
8413-4C※

審査請求 未請求 請求項の数 16 (全 13 頁)

⑭ 発明の名称 眼科用製剤の保存システム

⑮ 特 願 平2-78584

⑯ 出 願 平2(1990)3月27日

優先権主張 ⑰ 1989年3月28日 ⑱ 米国(US) ⑲ 329,451

⑳ 発 明 者 チャーン・チー・ロジ アメリカ合衆国カリフォルニア 95070、サラトガ、シャ  
ヤー・フー ドー・オークス・ウェイ 14050番㉑ 発 明 者 デボラ・マリリン・リ アメリカ合衆国カリフォルニア 94022、ロス・アルト  
ドゲイト ス、アルボレダ・ドライブ 325番㉒ 出 願 人 シンテックス(ユー・ アメリカ合衆国カリフォルニア 94304、パロ・アル  
エス・エイ)インコー ト、ヒルビユー・アベニュー 3401番  
ポレイテッド㉓ 代 理 人 弁理士 青山 葆 外1名  
最終頁に続く

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

眼科用製剤の保存システム

## 2. 特許請求の範囲

(1) 眼科処置有効量の、眼科的に許容できる  
非ステロイド性抗炎症剤系カルボキシル基含有薬、眼科処置有効量の、眼科的に許容できる抗生物  
質、

4級アンモニウム性保存剤、

安定化量の非イオン性ポリオキシエチル化オク  
チルフェノール系界面活性剤、および

水性賦形剤

を含む、眼科的に許容できる非ステロイド性抗炎  
症薬製剤。(2) 4級アンモニウム性保存剤が塩化ベンザ  
ルコニウムである、請求項1記載の眼科的に許容  
できる非ステロイド性抗炎症薬製剤。(3) 非イオン性ポリオキシエチル化オクチル  
フェノール系界面活性剤がオクトキシノール40  
であって、抗生物質がトブラマイシンである、請求項1記載の眼科的に許容できる非ステロイド性  
抗炎症薬製剤。(4) エデト酸二ナトリウムを含有する、請求  
項1記載の眼科的に許容できる非ステロイド性抗  
炎症薬製剤。(5) 眼科的に許容できる、非ステロイド性抗  
炎症剤系カルボキシル基含有薬が、ケトロラック、  
インドメタシン、フルルビプロフェン、ジクロフェ  
ナックおよびスプロフェンから選択されたもので  
ある、請求項1記載の眼科的に許容できる非ステ  
ロイド性抗炎症薬製剤。(6) 眼科的に許容できる非ステロイド性抗炎  
症剤系カルボキシル基含有薬がケトロラック・ト  
ロメタミンである、請求項5記載の眼科的に許容  
できる非ステロイド性抗炎症薬製剤。

(7)

	重量/容量%
NSAID	0.001-10.0
抗生物質	0.001-10.0
保存剤	0.001-1.0

界面活性剤 0.001- 1.0  
 精製水 適量加えて100%とする  
 から成る、請求項1記載の眼科的に許容できる非  
 ステロイド性抗炎症薬製剤。

(8)

	重量/容量%
ケトロラック・トロメタミン	0.001-10.0
トブラマイシン	0.001-10.0
保存剤	0.001- 1.0
界面活性剤	0.001- 1.0
精製水	適量加えて100%とする

から成る、請求項7記載の眼科的に許容できる非  
 ステロイド性抗炎症薬製剤。

(9) 保存剤が塩化ベンザルコニウムであり、  
 界面活性剤がオクトキシノール40である、請求  
 項7記載の眼科的に許容できる非ステロイド性抗  
 炎症薬製剤。

(10) さらに、

	重量/容量%
キレート試薬	0.001- 1.0

-3-

(12) 眼科疾病を患う哺乳類に、眼科処置有効  
 量の、眼科的に許容できる非ステロイド性抗炎症  
 剤系カルボキシル基含有薬、眼科処置有効量の、  
 抗生物質、4級アンモニウム性保存剤、安定化量  
 の非イオン性ポリオキシエチル化オクチルフェノ  
 ール系界面活性剤、および水性賦形剤を含む製剤  
 を投与することからなる、眼科疾患処置方法。

(13) 保存剤が塩化ベンザルコニウムであり、  
 界面活性剤がオクトキシノール40である、請求  
 項12記載の眼科疾患処置方法。

(14) 眼科的に許容できる非ステロイド性抗炎  
 症剤系カルボキシル基含有薬が、ケトロラック、  
 インドメタシン、フルルビプロフェン、ジクロフェ  
 ナックおよびスプロフェンから選択したものであ  
 る、請求項12記載の眼科疾患処置方法。

(15) 眼科的に許容できる非ステロイド性抗炎  
 症剤系カルボキシル基含有薬がケトロラック・ト  
 ロメタミンであって、抗生物質がトブラマイシン  
 である、請求項12記載の眼科疾患処置方法。

(16) 眼科的に許容できる非ステロイド性抗炎

等張化剤 適量加えて涙液と等張にする  
 1N水酸化ナトリウム 適量加えてpH7.4  
 または塩酸  $\pm 0.4$  に調整する  
 を含む、請求項8記載の眼科的に許容できる非ス  
 テロイド性抗炎症薬製剤。

(11)

	重量/容量%
ケトロラック・トロメタミン	0.50
トブラマイシン	0.20
BAC(50%水溶液)	0.02
オクトキシノール40(70%水溶液)	0.01
EDTA Na <sub>2</sub>	0.10
塩化ナトリウム	0.18
ホウ酸	0.9
ホウ酸ナトリウム	0.45
1N水酸化ナトリウム	適量加えてpH7.4 $\pm$ 0.4
または1N塩酸	に調整する
精製水	適量加えて100%とする

から成る、請求項9記載の眼科的に許容できる非  
 ステロイド性抗炎症薬製剤。

-4-

症薬製剤が、

	重量/容量%
ケトロラック・トロメタミン	0.50
トブラマイシン	0.20
BAC(50%水溶液)	0.01
オクトキシノール40(70%水溶液)	0.01
EDTA Na <sub>2</sub>	0.10
塩化ナトリウム	0.18
ホウ酸	0.9
ホウ酸ナトリウム	0.45
1N水酸化ナトリウム	適量加えてpH7.4 $\pm$ 0.4
または1N塩酸	に調整する
精製水	適量加えて100%とする

を含む請求項15記載の眼科疾患処置方法。

## 3. 発明の詳細な説明

## [産業上の利用分野]

本発明は、4級アンモニウム保存剤および非イ  
 オン性ポリオキシエチル化オクチルフェノール系  
 面活性剤を含む、カルボキシル基( $\text{F-COOH}$ )  
 を有する非ステロイド性抗炎症薬(FNSAID)

-5-

-8-

の眼科用製剤のための、改善された保存システムを用い、眼科的に許容できる抗生物質、好ましくはトブラマイシンを含有する、改善された眼科用製剤に係るものである。本発明は、これらの製剤を用いて、炎症過程、により引き起こされるか、それらに関連してかもしくはそれらに合併して起こる疾病および／または病態、とりわけ、緑内障、眼窩脂肪炎、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症および結膜炎、または眼手術もしくは眼外傷によるあらゆる傷害を処置する方法にも係るものである。さらに、この製剤は、細菌感染の処置にも用いることができる。

#### [従来の技術]

眼科用に許容できるためには、製剤が安全性および有効性に関する一般的なFDAの必要条件を満たすためのいくつかの特性を有していなければならない。眼は痛みに対して非常に感受性が高いので、投与した時に不快感や刺激を全く感じないか、またはほとんど感じないような製剤を開発しなければならない。この特色は、とりわけ使用者

の服薬順守を保证するために重要であり、このような製剤がしばしば苦痛または炎症を除去するために投与されるという点で重要である。NSAID化合物の眼科用な使用は、米国特許第4454151号で公けにされており、それによると、NSAID化合物(たとえば、米国特許第4089969号;第4232038号;第4087539号および第4097579号に記載されたもの)は、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NaCl}$ 、塩化ベンザルコニウム(BAC)および無菌水から成る製剤の形で例示されている。第4454151号に記載されている製剤は有効であるが、NSAIDとBACの間で複合体を形成しているのが認められた。

この複合体形成のために、製剤は、市販品の保存期間中に望まれる安定性を有さなかった。あまり頻繁に期限の切れた貯蔵品を入れ替える必要がないように、製剤の包装、運搬および貯蔵に十分な時間をとると、妥当な最低保存期間は少なくとも約1年である。

-7-

特定のNSAIDを含有する眼科用の懸濁剤は、1978年5月2日発行の米国特許第4087538号で公けにされている。この懸濁剤は、水性ベースであり、塩化ベンザルコニウムを含有することができる。その他の眼科製剤は、1985年12月17日発行の米国特許第4559343号で公けにされている。この製剤は、水性ベースであり、NSAIDおよび保存剤として塩化ベンザルコニウムを含有する。いく分類似の製剤が1986年8月19日発行の米国特許第4607038号で公けにされている。この製剤は、特定のNSAID(プラノプロフェン)を、既知の保存剤を含む水性ベース処方中に含有する。1984年10月2日発行の米国特許第4474751号では、ゲル化して眼内で薬物のバイオアベイラビリティを増強する眼科製剤が開示されている。第4474751号の特許では、多種の有効成分および賦形剤が公けにされた。この明細書が、上記のことについて論述した他の特許や、各々に引用された文献を考慮した場合、非常に多種の眼科製剤の

-8-

製法が明らかとなる。可能な製剤およびその類似品はかなりたくさんあるようだが、ある特定の製剤のみしか眼科的に許容されるための要件を全部満たさないであろう。

一般的に、眼科製剤は、溶液、軟膏、懸濁剤等の形態で、有効成分および種々の眼科的に許容できる賦形剤を含有する。賦形剤が眼科的に許容できるものであるためには、他の賦形剤および有効成分と配合した場合、眼に対して非刺激的でなければならない。賦形剤は、有効成分が血液-水バリアーを透過しおよび／または種々の眼内構造を通過して拡散し、薬理学的に活性を示す部位に至るのを妨げてはならない。賦形剤はお互いに、または有効成分と相互に影響を及ぼし合うことがある。従って、製剤化する場合には、非常に多くの物質が用いられていることに注意が必要である。これらの物質には、一般的に等強化剤、保存剤、界面活性剤、緩衝化システム、キレート試薬、粘稠化剤および他の安定化剤が含まれる。眼科製剤は無菌でなければならず、また有効な抗微生物質で防

腐されなければならない。

有機水銀化合物(たとえば、チメロサル、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀)は、眼科用液剤の保存剤として広く用いられている。しかしながら、これらの化合物は、水銀に毒性が潜し、化学的安定性が悪いため、困難が提起されている。4級アンモニウム化合物である塩化ベンザルコニウムは、眼科用液剤に広く用いられており、えり抜きの保存剤であると考えられている。しかしながら、BACは陰イオン性薬物(たとえば、サリチル酸塩または硝酸塩等)と、典型的な配合禁忌であると考えられており、界面活性剤により不活化されてしまう。

多くのNSAID(たとえば、ケトローラック、インドメタシン、フルルビプロフェン、ジクロフェナックおよびスプロフェン)が、抗炎症剤として活性があり、顆粒細胞凝集の防御能を有するために、眼科用剤として開発されている。

これらのNSAIDは、4級アンモニウム化合物、たとえばBACと配合禁忌であるということ

が解明されている。なぜなら、NSAIDは4級アンモニウムと複合体を形成し、 $-COOH$ 基を有する他の眼科製剤との場合のように、保存剤の利用を低下させ、その機能が発揮できなくなる。従って、このような眼科製剤には、比較的好ましくない保存剤が用いられてきた。たとえば、オキフェン眼科用液、これはFDAが眼科用剤として初めて承認したNSAID(フルルビプロフェン)であるが、これは、保存システムとしてチメロサル(EDTAと共に)を含有する。

ヨーロッパ公開出願第306984(1989年3月15日発行)では、安定で、透明であり、抗微生物効果がある、NSAID並びに、4級アンモニウム保存剤および非イオン性界面活性剤から形成される保存システムを、全て水性賦形剤中に含有する眼科製剤を開示している。このヨーロッパ公開出願の製剤は、炎症過程により引き起こされるか、それに関与するか、または合併して起こる疾病の処置に有益であるが、ヨーロッパ公開出願の製剤が感染の予防または排除に有効であると

-11-

は明示されていない。

安定で、透明であり、微生物に対して保存効果がある、保存剤としてBACを用いた抗生物質含有NSAID眼科用製剤、および $-COOH$ 基を有する眼科用剤のための改善された保存システムであって、炎症および感染の両方に有効であるものの存在が要望され続けている。

#### [発明の構成]

本発明の主な目的は、NSAIDを眼科的に有効量含有し、抗生物質、4級アンモニウム保存剤、および非イオン性のポリオキシエチル化オクタフルフェノールの安定化量を全て水性賦形剤中に配合した製剤について記載し、開示することである。

本発明の特徴は、調製物を、安定すなわち透明で、並びに抗微生物のおよび抗生物質的に有効であり、有機水銀化合物の保存剤を必要としないNSAID含有眼科用製剤を可能にすることである。

その他の特徴は、本発明の眼科用医薬製剤を用いた、哺乳類における眼科疾患の処置方法を提供することである。

-13-

-12-

本発明が優れているのは、炎症過程に関与しているか、またはそれに合併しておこる疾病または病態、とりわけ緑内障、眼窩炎、眼瞼炎、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症および結膜炎、または眼科手術もしくは眼外傷により引き起こされたあらゆる傷害の処置に有益である点である。

本発明の、これらおよびその他の目的、利点および特徴は、組成物、製法および使用法に関して、以下にさらに詳細に示したものを読めば、当業者の人々には明確なものとなる。本明細書の一部を構成している一般構造式において同様な記号は同様な分子部分を示す。

#### [実施態様]

本組成物並びにその製造および使用方法を開示し記載する前に、特定の組成物、成分および方法は当然変更し得るものであるから、本発明はこのような組成物、成分または使用方法に限定するものではないと理解すべきである。ここで用いられた用語は、特定の態様を記述することのみを目的とし、限定することを目的としたものではなく、



本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるということも理解すべきである。

この明細書および添付の特許請求の範囲で用いられている、単数形である(特に「類」のような複数形を用いていない用語)は、逆のことが文脈上明確につかめなければ、複数の同じ物をも含めることも注意しておかなければならない。従って、たとえば、「薬学的に許容できる塩」という場合、塩の混合物を含め、「NSAID」という場合、そのようなNSAID類の混合物についていう場合を含め、「投与の方法」という場合、当業者間で既知の異なる、1つまたはそれ以上の方法を含める。

#### (定義)

本明細書で使用されている、「NSAID」なる用語は、眼科的に許容できる、カルボキシル基を有する非ステロイド性炎症剤を意味する。NSAIDには、たとえばフルビプロフェン、ケトロラック、ジクロフェナック、インドメタシン、スプロフェン並びにそれらの異性体、エステルお

-15-

本明細書で使用されている、「抗微生物的に有効」なる用語は、投与前の製剤の安定性について言及するものであり、米国薬局方の、微生物パネルによる抗微生物剤チャレンジに耐える能力を意味する。

本明細書で使用されている、「界面活性剤」なる用語は、非イオン性界面活性剤で、好ましくは、以下に記載するようなエトキシル化オクチルフェノール化合物を意味する。

本明細書で使用されている、「4級アンモニウム保存剤」なる用語は、以下に記載するような4級アンモニウム化合物を意味する。

および薬学的に許容できる塩などを包含する。

本明細書で使用されている、「適量」なる用語は、そこに述べた機能を発揮するに十分な量を加えることを意味する。たとえば、溶液を望ましい量(すなわち100%)になるようにすることである。

本明細書で使用されている、「処置」または「処置すること」なる用語は、哺乳類の疾患および/または症状のあらゆる処置を意味し、以下のことを含める：

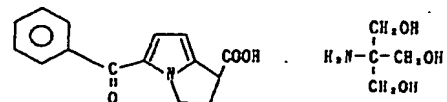
- (i) 疾患および/または症状の予防、すなわち、疾患の臨床症状の進展を引き起こさないこと；
- (ii) 疾患および/または症状の阻止、すなわち、臨床症状の進展を止めること；
- (iii) 疾患および/または症状の軽減、すなわち、臨床症状の後退を引き起こすこと。

本明細書で使用されている、「有効量」なる用語は、処置される疾患状態を処置するのに十分な投与量を意味する。これは患者、疾患および行なわれる処置に応じて変化する。

-16-

本明細書で使用されている、「安定化」なる用語は、製剤を、最低の妥当な保存期間、たとえば少なくとも1年間、透明で、抗微生物的に有効に保つことを意味する。

「ケトロラック・トロメタミン」は、化合物(±)-5-ベンゾイル-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロー[1,2-a]-ピロール-1-カルボン酸-2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール塩を意味し、これは(±)-5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸と、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール(1:1)としても知られ、以下の構造式(1)で表わされる：



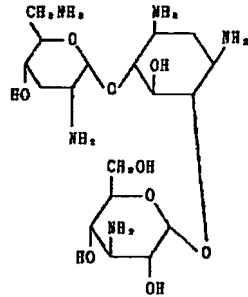
「トブラマイシン」は、ストレプトミセス・チネブラリウス(streptomyces linebrarius)により産

-17-

-185-

-18-

生される抗生物質を意味し、O-3-アミノ-3-デオキシ-a-D-グルコピラノシル-(1→6)-O-[2,6-ジアミノ-2,3,6-トリデオキシ-a-D-リボ-ヘキソピラノシル-(1→4)]-2-デオキシ-D-ストレプトアミンとしても知られている。トブラマイシンは以下の構造式(II)で表わされる。:



トブラマイシンは、水溶性のアミノグリコシド系の抗生物質であり、グラム陰性およびグラム陽性の両方の細菌に対して広範な抗菌スペクトルを有する。そのようなアミノグリコシド系抗生物質

- 19 -

間、たとえば少なくとも1年間、好ましくは2~3年間またはそれ以上、抗微生物的に有効でなければならない。本発明の製剤に使用される成分は、典型的なものは市販されているか、または当業者には既知の方法で容易に製造することができる。

医薬用眼科製剤は、典型的なものでは、有効成分(たとえば本発明のNSAID)を有効量、たとえば0.001~10重量/容量%、好ましくは0.002~5重量/容量%、最も好ましくは0.005~1%含有する。有効成分の量は、特定の製剤および目的の疾病の病態に応じて変わる。溶液の全濃度は、できれば、その結果できる溶液が涙液と等張であり(これは必ずしも必要ではないが)、pHが6~8の範囲内にあるようにしなければならない。

本発明の製剤は、上述の成分を以下の概値の範囲内で含有する溶液として調製する:

成分	重量/容量%
有効成分*	0.001~10.0
保存剤	0.001~1.0

- 21 -

は、眼感染の処置に有効であり、眼科手術の前後で予防薬として使用される。

#### (製剤)

本発明の製剤は、有効成分としてNSAIDを眼科処置に有効な量で、第2の有効成分として眼科的に許容できる抗生物質を眼科処置に有効な量で、4級アンモニウム保存剤、非イオン性ポリオキシエチル化オクチルフェノール界面活性剤を安定化量で含有し、所望により他の賦形剤、たとえばキレート試薬、等張化剤、緩衝化システム、粘潤化剤、およびその他の安定化剤を含有する。

NSAIDは、フルルビプロフェン、ケトロラック、ジクロフェナック、インドメタシン、スプロフェン、並びにそれらの異性体、エステルおよび薬学的に許容できる塩であるのが好ましい。抗生物質は、トブラマイシンであるのが好ましい。

眼科用液剤および懸濁剤は、典型的なものでは、油性賦形剤ではなく水性賦形剤を含有する。眼科用製剤は、無菌でなければならず、多回投与による腐敗を目的とする場合は、最低の妥当な保存期

- 20 -

界面活性剤	0.001~1.0
その他の賦形剤	0~10.0
精製水	適量加えて100%とする

\*有効成分は、NSAIDと抗生物質を配合したものである。

所望により他の賦形剤、たとえばキレート試薬および等張化剤を、以下の概値の範囲内で用いる:

成分	重量/容量%
キレート試薬	0.01~1.0
等張化剤	適量加えて涙液と等張にする
1N水酸化ナトリウム	適量加えてpH6.0~
または1N塩酸	8.0とする

NSAIDの眼科用液剤は、成分が以下の比率で配合されているのが好ましい。

成分	重量/容量%
NSAID	0.50
抗生物質	0.30
BAC(50%水溶液)	0.02

- 22 -

オクトキシノール(70%水溶液) 0.01  
 EDTA Na<sub>2</sub> 0.10  
 塩化ナトリウム／ 適量加えて涙液と等張  
 ホウ素／ホウ素 にする  
 ナトリウム  
 1N水酸化ナトリウム 適量加えてpH7.4±  
 または1N塩酸 0.4にする  
 精製水 適量加えて100%にする

本発明は、主に、有効成分として4級アンモニウム化合物と複合体を形成することができる、眼科的に許容できる薬物(それらのエステルおよび薬学的に許容できる塩を含む)、とりわけカルボキシル基を有するNSAIDを含有する製剤に係るものである。

本発明を実施するのに有用なNSAIDには、たとえばケトロラック(および1984年6月12日発行のウォーターベリーに対する米国特許第4454161号で、眼科的に有効であると記載されているその他の化合物(該当部分を引用して本明細書の開示に含める)インドメタシン、フル

ルビプロフェンナトリウム、シクロフェナックおよびスプロフェンなどがあり、そのエステルおよび薬学的に許容できる塩も含まれる。

NSAIDに加えて、眼科的に許容できる形態の抗生物質の形の別の有効成分があり、トブラマイシンが好ましい。抗生物質は眼科処置に有効な量で含有する。抗生物質のトブラマイシンは、NSAIDの角膜透過性に干渉しない。

本発明の製剤に有用な保存剤には、4級アンモニウム化合物、たとえば臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化セチルピリジニウム、好ましくは塩化ベンザルコニウムがある。

本発明の製剤に有用な非イオン性界面活性剤には、ポリオキシエチル化オクチルフェノール界面活性剤が好ましく、ポリオキシエチレン水素化植物油、たとえば日本の花王株式会社からエマノンCH-60という商品名で製造および発売されている、ポリエチレン60水素化ひまし油、好ましくはエトキシル化オクチルフェノール化合物、たとえばオクチノール10および最も好ましくは

-23-

GAFからイゲバルCA897という商品名で製造および発売されている、オクトキシノール40(オクトキシノール40の70%水溶液)がある。オクトキシノール40は非イオン性の複合体の界面活性物質である。より具体的には、これはGAFから市販されている非イオン性ポリオキシエチル化オクチルフェノール界面活性物質である。

所望により用いる賦形剤のうち、本発明の製剤に有用なキレート試薬には、硫酸8-ヒドロキシキノリン、クエン酸および、好ましくはエデト酸二ナトリウムがある。特定の条件下では、キレート試薬は、必須金属イオンを微生物が利用できないようにする能力があるために、抗微生物効果を増強することができる。

本発明の製剤において、所望により使用される緩衝化システムは、たとえばクエン酸塩、ホウ酸塩またはリン酸塩に基づくものである。

本発明の製剤において、所望により使用される等張化剤には、デキストロース、塩化カリウムおよび/または塩化ナトリウムがあり、塩化ナトリ

-24-

ウムが好ましい。

本発明の製剤において、所望により使用される粘潤化剤には、セルロース誘導体、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびヒドロキシエチルセルロースがある。

本発明の製剤に有用な、所望により用いるその他の賦形剤には、酸化剤のような安定化剤、たとえばメタ重硫酸ナトリウムおよびアスコルビン酸があり、これは使用するNSAIDに依存して変わる。

これらの製剤は、溶質(たとえばNSAID、保存剤、界面活性剤、キレート試薬および緩衝化剤)を適量の水に溶解し、pHを約6~8、好ましくは6.8~8.0、最も好ましくは7.4に調整し、最終的に100%になるように水を加え、当業界では既知の、任意の適当な方法で無菌化して調製する。

本発明の保存システムを組み入れた眼科用製剤は、その化合物の少なくとも最低の妥当な保存期

間中は、物理的に安定であり(すなわち透明なままである)、機能的に安定である(すなわち抗微生物的な有効性を維持している)。抗生物質を製剤中に含有しても、NSAIDの拡散速度には影響を及ぼさない。

(好ましい製剤)

本発明の眼科用製剤は、有効成分としてNSAIDを眼科処置に有効量、および上述の好ましい保存システムを抗微生物的に有効量含有するのが好ましい。

本発明の保存剤は、塩化ベンザルコニウムであるのが好ましい。

本発明の界面活性剤は、オクトキシノール40が好ましく、これはとりわけ、塩化ベンザルコニウムと組み合わせて用いる場合に好ましい。

本発明のキレート試薬は、エデト酸二ナトリウムが好ましく、これはとりわけ、塩化ベンザルコニウムおよびオクトキシノール40と組み合わせて用いる場合に好ましい。

抗生物質は、NSAIDの角膜の透過性に干渉

しないものが好ましい。トブラマイシンが、好ましい抗生物質である。

本発明の眼科用液剤は、NSAID、塩化ベンザルコニウム、オクトキシノール40およびエデト酸二ナトリウムを含有し、第2の有効成分としてトブラマイシンを含有するのが好ましい。

好ましい眼科用NSAID/抗生物質液剤には、以下の製剤がある：

成分	重量/容量%
NSAID	0.05
抗生物質	0.30
BAC(50%水溶液)	0.20
オクトキシノール40(70%水溶液)	0.01
EDTA Na <sub>2</sub>	0.10
塩化ナトリウム/ホウ酸	適量加えて涙液と等
/ホウ酸ナトリウム	張にする
1N水酸化ナトリウム	適量加えてpH7.4±
または1N塩酸	0.4調整する
精製水	適量加えて100%とする

-27-

上述の製剤に準じた眼科用液剤中、含有する抗生物質がトブラマイシンの場合、NSAIDがケトロラック・トリメタミンであるのが最も好ましい。

(効用および投与)

本発明は、NSAID眼科製剤および哺乳類の眼科疾病のための有益な方法に対するものである。これらの疾病は、炎症過程により引き起こされる、あらゆる眼傷害により引き起こされるか、関連して起こるか、または合併して起こり、とりわけ緑内障、網膜剥離、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症および結膜炎、または眼手術もしくは眼外傷などがある。

本発明の方法は、治療用および予防用の両方である。たとえば、手術前または傷害を受けてすぐ、すなわち炎症が進展する前に投与した場合、炎症の進展を予防する。眼科疾病と称する任意の疾病を患っている眼に直接投与した場合、すでに進展した炎症過程を抑制する。

本発明の製剤は、トブラマイシンのような抗生

物質を含有するので、細菌感染を軽減および/または予防するのに有益な抗菌特性を提供する。

眼科製剤の典型的な投与は、眼輪か、もしくは眼球と眼瞼の間の間隙(盲嚢)に点眼して局所適用するか、眼科用液剤、懸濁液もしくは軟膏を局所適用するか、または結膜下に注射して行う。

投与量は、当然、薬剤濃度、患者の病態および処置に対する個人の反応強度に依存して異なる。しかしながら、典型的な投与量範囲は、ケトロラック・トリメタミン0.5重量/容量%およびトブラマイシン0.3重量/容量%を含有している液剤の約2~10滴/日である。

眼科製剤、それらの調製および投与に関してさらに詳細な説明が必要な場合は、レミングトン・ファーマシューティカル・サイエンス(Remington's Pharmaceutical Sciences)第15編1489~1504頁(1975年)を参照されたい。

(試験)

眼科製剤、たとえば本発明の液剤の典型的な試

-28-

験には、物理的安定性、化学的安定性、および保存剤効果を調べる試験があり、これらは、最初製造した時点で、および一定の期間を経た後(たとえば2年後)の両方に実施する。

眼における耐性が良好であると説明した場合、これらは通常安全であり、臨床的に許容できると考えられる。

物理学的安定性は、一定期間の経過後、溶液を観察して決定する。許容範囲内で外観(たとえば色および透明度)に変化がなく、pHが一定値を維持していれば、液剤は物理的に安定であると考えられる。化学的安定性は、通例の溶液の化学分析で調べ、一定期間の後、その有効成分、保存剤、および賦形剤に変化がないことを確認する。

投与前の製剤の保存剤効果は、米国薬局方に記載の方法で試験する。これによると、液剤は、微生物パネルでチャレンジし、微生物がその中で生存するか否かで決定する。

#### [実施例]

以下の実施例は、当業者が本発明をより明快に

理解し、実践することができるように提示する。

これらは本発明の範囲を限定するものではなく、単に説明し、例示するためのものであると考えるべきである。

#### 実施例1

この実施例では、NSAIDケトロラック・トロメタミンおよび抗生物質トルブタミンを含有する、代表的な眼科用医薬製剤の調製について説明する。

成分	重量/容量%
ケトロラック・トロメタミン	0.50
トブラマイシン	0.30
BAC(50%水溶液)	0.02
オクトキシノール40(70%水溶液)	0.01
EDTA Na <sub>2</sub>	0.10
塩化ナトリウム	0.18
ホウ酸	0.9
ホウ酸ナトリウム	0.45

上記の成分を混合し、これらが溶解するまで精製水を加える。pHは7.4±0.4に調製し、十

-31-

分量の精製水を加えて100%容量にする。次いで液剤を無菌化する。

その他のNSAID、たとえば上述のものを、この実施例の製剤の調製において、有効成分として使用することができる。

#### 実施例2

この実施例では、NSAIDおよび抗生物質を含有する、一般的な眼科用医薬製剤の調製について説明する。

成分	重量/容量%
NSAID	0.50
抗生物質	0.3
BAC(50%水溶液)	0.01
オクトキシノール(70%水溶液)	0.02
EDTA Na <sub>2</sub>	0.20
塩化ナトリウム	0.18
ホウ酸	0.9
ホウ酸ナトリウム	0.45

#### 実施例3

この実施例では、NSAIDケトロラック・ト

-32-

ロメタミンおよびトブラマイシンを含有する、代表的な眼科用医薬製剤の調製について説明する。

成分	重量/容量%
ケトロラック・トロメタミン	0.50
トブラマイシン	0.30
BAC(50%水溶液)	0.01
オクトキシノール40(70%水溶液)	0.01
EDTA Na <sub>2</sub>	0.20
塩化ナトリウム	0.18
ホウ酸	0.9
ホウ酸ナトリウム	0.45

その他のNSAID、たとえば上述のものを、任意のこれらの実施例の製剤の調製において、有効成分として使用することができる。

-33-

-189-

-34-

## 実施例 4

この実施例では、NSAIDフルルビプロフェンナトリウムを含有する、代表的な眼科用医薬製剤の調製について説明する。

成分	重量/容量%
フルルビプロフェンナトリウム	0.03
BAC(50%水溶液)	0.02
オクトキシノール40(70%水溶液)	0.01
EDTA Na <sub>2</sub>	0.10
塩化ナトリウム	0.18
ホウ酸	0.9
ホウ酸ナトリウム	0.45

上記の成分を混合し、それらが溶解するまで精製水を加える。pHを7.4%0.4に調整し、十分な量の精製水を加えて100%容量とする。次いで液剤を無菌化する。

その他の眼科用薬およびNSAID、たとえば上述のものを、この実施例の製剤の調製において、有効成分として使用することができる。

## 実施例 5

-35-

たは種類により変わる。ケトロラックのようなNSAIDおよびトブラマイシンのような抗生物質は、一般的に1眼あたり約1~2滴し、この滴は、約25μlの製剤を含有している。一般的には、この滴を1日あたり3~4回投与する。

## 実施例 6

トブラマイシンが、ケトロラックのウサギ角膜透過性に変化をきたすかどうかを測定するため、イン・ビトロで、トブラマイシンの存在下のケトロラックのウサギ角膜透過性を評価した。ケトロラック透過性に及ぼすトブラマイシン効果の評価は、2対の実験で行った。

## (装置)

8.0mlガラス製受容セルおよびテフロン製供与セルから成る、変法フランツ拡散セルを、透過実験に用いた。側面のアームが、受容相の試料採取を行う。供与セルは角膜の湾曲に合うように凹んでいる。0.3ml容量の供与溶液を、角膜の上皮側に入れる。この供与液の蒸発は、供与セルの閉口部上のガラスカバーをシリコーングリースで

本発明の製剤の物理的安定性は、たとえば前述の実施例に従い透明な製剤を調製し、製剤を無菌容器中に密閉し、1カ月後、および5カ月後に液剤の透明度を観察して測定する。この方法では、透明なままであった液剤は、安定であると考えられる。

上記の方法で試験した場合、本発明の製剤は安定であることが明らかとなった。本発明の非イオン性界面活性剤以外の界面活性剤を用いた製剤は、透明なままではなく、従って安定ではなかった。

本発明の製剤の保存剤効果は、たとえば前述の実施例に従って製剤を調製し、米国薬局方抗微生物チャレンジに供して測定する。

本発明の製剤は、上述の方法に準じて試験した場合、保存剤効果を示す。

本発明の製剤は、自由に流れることができる液体であり、常法、たとえば点眼器を用いて直接眼に投与することができる。有効成分の投与量は、処置される疾病もしくは病態の個々のおよび/ま

-36-

密封して防いだ。実験の間中、角膜の湾曲を保証するために、ガラス製拡散セルの試料採取口の上に1.0mlのラテックス球を置いた。そうすることにより、角膜が湾曲した、しわのない膜を維持するに十分な圧力が与えられることになる。受容セルを取り巻く水ジャケットを37℃の水を循環させた。受容セルの底に磁石の攪拌棒を置き、受容液が均一になるようにした。

## (角膜標本)

体重3.5~4kgのニュージーランド白ウサギを実験に用いる。ウサギは、耳介周囲の血管にT-61ユーザナシア液(アメリカン・ヘキスト・コーポレーション、アニマルヘルス部、ソマービル、ニュージャージー)を急速注入して屠殺した。角膜は、周囲の強膜組織2~4mmと一緒に注意深く採り、以下の成分を水中に含有し、pHを7.4に調整した。緩衝液中に置いた：0.57%塩化ナトリウム、0.361%炭酸水素ナトリウム、0.04%塩化カリウム、0.023%二塩基性リン酸カリウム、0.007%硫酸マグネシウム、

-37-

-38-

0.08%塩化カルシウムおよび0.133%アデノシン。この緩衝液は全実験の受容溶液として用いた。これは、拡散実験の間中、角膜を完全な形で維持できる能力のあるものというに基づいて選択した。

#### (実験方法)

新鮮な角膜は、テフロン製供与セルの上部および底部の間に置き、次にこのユニットをガラス製受容セル上にのせる。受容セルは、無菌の脱気した緩衝液で満たし、拡散セル全体をひっくり返して、気泡が試料採取口から逃げるようにして、全ての気泡を角膜の下から追い出した。供与溶液を角膜上に入れた後、供与溶液から0.3mlの試料を以下の時間に採取した：15、30、45、60および120分。採取した0.3mlは、各測定時間に、再び新鮮緩衝液中に入れる。

#### (試験溶液の調製)

1. トブラマイシン存在下のケトロラック角膜拡散、および用量の影響を測定するために、賦形剤に生理食塩水を用いた。これは、賦形剤により

実験が複雑化することを防ぐためである。以下の溶液は等張であり、pHは7.4で調製した：(a) 0.5%ケトロラック・トロメタミン、0.79%塩化ナトリウム、精製水；(b)溶液(a)に0.15%トブラマイシンを加えたもの；(c)溶液(a)に0.30%トブラマイシンを加えたもの；(d)溶液(a)に0.60%トブラマイシンを加えたもの。

2. 0.30%トブラマイシン(臨床的に許容でき、効果が認められる濃度)を、より複雑な賦形剤と投与する場合、ケトロラックの角膜拡散に影響を及ぼすかどうかを評価するために、以下の成分を含有するpH 7.4の等張溶液を調製した：(a) 0.5%ケトロラック・トロメタミン、0.79%塩化ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、精製水；(b)溶液(a)に0.30%トブラマイシンを加えたもの。

#### ( $^{14}\text{C}$ -グリセリンの透過)

透過実験中の角膜の完全性を監視するために、 $^{14}\text{C}$ -グリセリンの透過を評価した( $^{14}\text{C}$ -グリセリン15.76mCi/ミリモルはNEENから入手

-39-

したもので、放射性化学的純度は98%である)。非イオン化した $^{14}\text{C}$ -グリセリンを選択した試験溶液(上記の1aおよびb)に加えた。対照として、さらに2種の等張溶液をpH 7.4で調製した：(1) リン酸緩衝生理食塩水；(2) 0.6%トブラマイシンリン酸緩衝生理食塩水溶液。各試験溶液2.0mlに、 $^{14}\text{C}$ -グリセロール10μlを加えた。一定時間間隔で、受容溶液0.3mlを採取し、シンチレーションカウンターにかけた(ベックマンモデルLS 8100)。

#### (分析方法)

1. ケトロラックの定量はHPLC(高速液体クロマトグラフィー)で行った。移動相は、メタノール、水および氷酢酸(65:34:1)から成る。装置は、スペクトラ・フィジックス8440 UV/ビス検出器、スペクトラ・フィジックス4270積分器、スペクトラ・フィジックス8700溶解輸送システム、ディナテック自動試料採取装置およびファットマン・パーティジルドDS3.10ミクロンカラムから成る。移動相の流速は1.

0ml/分、試料注入量は50μl、および吸収波長は254nmである。各試料100μlは150μlの移動相で希釈した。

2. トブラマイシンの定量は、シバEMITトブラマイシンアッセイキットを用いて行った。このアッセイは、ヒト血清または血しょう中のトブラマイシンの定量分析を目的とした、エンザイムノアッセイであり、検出限界は1.0μg/mlである。このアッセイは、試料中の遊離の薬物と、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ(G-6-P-DH)でラベルした薬物とが抗体部位で競合することに基づいている。G-6-P-DHの活性は、それに抗体が結合すると低下するので、トブラマイシン濃度は、酵素活性により測定できる。活性酵素は、酸化型のニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド(NAD)をNADHに変換する。この変換の結果、吸収に変化が生じ、これを分光光度測定法により測定する。

各実験は、対照と組み合わせで実施した。すなわち、1匹のウサギから採取した1個の角膜はケ

-40-

-41-

-191-

-42-

トロラック(対照)溶液で処理し、もう1個の角膜はケトロラックおよびトブラマイシンの溶液で処理した。トブラマイシンを含有している試験溶液は、各々3回ずつ実験して評価した。単純な等張性の賦形剤を用いた実験では、9種の対照の角膜に関するデータが得られた。これらは対照の角膜であるので、各々の角膜は異なったウサギから採ったものである。従って、各測定時間に示された偏差は、この種の実験に固有の、生物学的かつ実験的偏差を示していることになる。

実験期間中の角膜の完全性は、 $^{14}\text{C}$ -グリセリンの透過により決定した。 $^{14}\text{C}$ -グリセリンの透過プロフィールに変化をきたせば、それは角膜に変化または損傷を生じたためであると考えることができる。賦形剤は、角膜損傷が特定の化合物に帰するものなのか、または配合剤に帰するものかを評価するために選択した。対照として用いたリン酸緩衝化生理食塩水では、 $^{14}\text{C}$ -グリセリンの透過が2または3倍に増加したので、角膜の器質変化を示しているのであろう。第1表は、ケト

ラック・トロメタミン、もしくは0.6%トブラマイシン、またはそれらの配合剤を含有している溶液での $^{14}\text{C}$ -グリセリン透過は、緩衝液単独での透過と差異はない。これらの結果から、角膜の完全性は、ケトロラック・トロメタミンまたはトブラマイシンにより変化しないということが示唆される。

第1表

調製物	1分あたりの最初の カウントに対する 割合(%)	
	60分	120分
リン酸緩衝化生理食塩水	2.10	7.36
ケトロラック・トロメタミン の生理食塩水溶液	2.47	8.60
トブラマイシン(0.6%)のリン酸 緩衝化生理食塩水溶液	1.83	7.08
ケトロラック・トロメタミンと トブラマイシン(0.6%)の生理食 塩水溶液	2.01	6.03

各測定時間におけるケトロラック単独で含有する簡単な溶液、および各々0.15%、0.30%、0.60%トブラマイシンを含有する溶液の、角

-43-

膜透過ケトロラックの全ミリグラム数の平均を比較した。全ケースで、トブラマイシン含有溶液は、対照溶液と同等であった。

各測定時間における、0.30%トブラマイシンを含有する眼科用製剤および含有しない眼科用製剤の、角膜透過ケトロラックの全ミリグラム数の平均を比較した。この比較においても、試験溶液は対照溶液と同等であった。60分後にケトロラックの拡散が2~3倍に増加したことを示した製剤を用いた実験では、すなわち、透過が増強された。

本発明を、特定の態様に関して記載してきたが、当業者は、種々の変更を行うことができ、本発明の真の精神および範囲から逸脱することなく、同等のもので代用することができるということを理解すべきである。さらに、特定の状況、素材、事物の組み合わせ、方法、方法段階または複数の段階を、本発明の目的、精神および範囲に適合するように、多くの変更を行うことができる。このような変更は、全て、ここに添付した特許請求の範

-45-

-44-

囲内にあることを意図するものである。

特許出願人 シンテックス(ユー・エス・エイ)

インコーポレイテッド

代理人 弁理士 青山 稔 ほか1名



第1頁の続き

⑤Int. Cl. 5		識別記号	庁内整理番号
A 61 K	31/195	AB L	8413-4 C
	31/38		7475-4 C
	31/405	AB E	7475-4 C
	31/70		7431-4 C
	37/02		8615-4 C
	47/10	J	7624-4 C
	47/18	K	7624-4 C

THIS PAGE BLANK (USPTO)